Těžká forma atopické dermatitidy – kandidát na léčbu dupilumabem

doc. MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, Ph.D, MBA, MUDr. Milena Tánczosová

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Atopická dermatitida je chronické zánětlivé kožní onemocnění postihující 1 až 3 % dospělé populace. U dětí je incidence ještě vyšší. Vzhledem k výraznému svědění, dalším subjektivním potížím a taky viditelnosti projevů výrazně snižuje kvalitu života. U lokalizovaných forem je často dostačující lokální terapie, ale u generalizovaných je nutná systémová léčba. Zde popisujeme případ pacienta s těžkou formou atopické dermatitidy, u kterého selhala klasická systémová léčba, a je proto vhodným kandidátem na biologickou léčbu dupilumabem.

Klíčové slova: atopická dermatitida, systémová léčba, dupilumab.

Severe form of atopic dermatitis – candidate for dupilumab therapy

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease affecting between 1 and 3 % of adult population. The incidence in children is even higher. Due to significant itching, other subjective problems, and also the visibility of the lesions significantly reduces the quality of life. In localized forms, topical therapies are often sufficient, but systemic therapy is needed in generalized settings. Here we describe the case of a patient with severe atopic dermatitis who has failed classical systemic therapy and is a suitable candidate for biologic treatment with dupilumab.

Key words: atopic dermatitis, systemic therapy, dupilumab.

Úvod

Atopická dermatitida je multifaktoriální chronické nebo chronicky recidivující zánětlivé onemocnění kůže neinfekčního charakteru, které značně ovlivňuje kvalitu života pacienta. Je to jedno z nejčastějších kožních onemocnění vůbec, s prevalencí 1 až 3 % dospělých, a u dětí se prevalence pohybuje dokonce až mezi 15 až 20 % světové populace (1).

Vyznačuje se výrazným svěděním a různorodostí klinického obrazu i samotného průběhu, kde skupinu charakteristických projevů tvoří chronický průběh pruritu, dermatitidy a xerózy. Vzniká působením četných zevních vlivů u pacientů s genetickou predispozicí k dysfunkci kožní bariéry, imunologické dysbalance a souhrou dalších chemických, psychologických a jiných mechanismů (2).

Patofyziologie samotného onemocnění je komplikovaná a multifaktoriální a i přes nové po-

znatky v porozumění genetické roli u atopické dermatitidy zůstává nejasně definována. Nyní jsou již známy 2 hypotézy týkající se vzniku zánětu, který vede ke vzniku atopické dermatitidy. První hypotézou je primárně imunitní dysfunkce (zvýšená exprese Th 2 lymfocytů, a tím pádem i interleukinů IL-4 a IL-13), která má za následek IgE senzibilizaci, alergický zánět a sekundárně hraje úlohu porušení epitelální funkce. Druhou hypotézou je, že primární roli ve vzniku atopického ekzému hraje porucha epitelální funkce kůže, která vede k imunologické dysregulaci a vzápětí ke vzniku zánětu (2, 3).

Léčba atopické dermatitidy je komplikovaná a zdlouhavá a jejím cílem je zredukovat symptomy onemocnění, omezit jejich závažnost, předcházet exacerbacím nebo je minimalizovat a omezit terapeutická rizika léčby samotné. Lze použít lokální léčbu u méně závažných případů, ale pokud se jedná o generalizovanou formu

s častými recidivami, pak je indikována systémová léčba.

Vzhledem k vědeckému pokroku v lepším porozumění patofyziologii atopické dermatitidy a neustálému výzkumu nových léčiv můžeme už použít i cílenou biologickou léčbu dupilumabem, který je indikován k léčbě pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, která není dostatečně kontrolována topickou léčbou nebo u kde se lokální léčba nedoporučuje. Může se použít s lokálními kortikosteroidy nebo bez nich (4, 5).

Popis případu

Na Dermatovenerologickou kliniku 3. LF UK a FNKV přichází 30letý pacient ke konzultaci s generalizovanou formou atopické dermatitidy, kterou trpí od dětství. Dle pacienta jde o těžkou formu ekzému téměř celý život, nejhorší stav zaznamenává cca posledních 2 roky. Má alergie na prach,

Obr. 1–4. Stav před zahájením léčby dupilumabem

pyl, roztoče a vejce. Je sledován v alergologické ambulanci, odkud má předepsána antihistaminika 3. generace. Alergie na léky nejuje, asthma bronchiale netrpí, zánět spojivek nikdy neměl. V minulosti byl léčen lokálními kortikosteroidy, tacrolimem, pimecrolimem a fototerapie UVB 311 nm byla bez efektu. Dále před rokem a půl užíval cyklosporin na 6 měsíců, nesnášel jej však dobře a navíc neměl větší efekt, opakovaně byl aplikován depotní kortikosteroid intramuskulárně vždy jen s přechodným efektem a poslední měsíc užívá prednison v dávce 20 mg denně (váží 75 kg). Zpočátku došlo ke zklidnění projevů, ale po týdnu opět nastala exacerbace. V posledních 5 letech pacient prodělal dvakrát eczema herpeticatum, pro které musel být hospitalizován. Při vyšetření měl pacient generalizované projevy atopické dermatitidy na horních a dolních končetinách, na trupu i na krku. Jednalo se o erytematózní ložiska s exkoriací a výraznou lichenifikací bez přítomnosti krust. Kůže byla středně vysušená. BSA (procento povrchu těla) bylo 68 %. EASI skóre měl 29.5. (Obr. 1–4). Rozhodli jsme, že pacient je kandidátem na systémovou léčbu vzhledem k generalizaci kožních projevů a vzhledem k tomu, že jediný on-label preparát pro léčbu atopické dermatitidy mimo cyklosporin, jímž pacient už léčen byl, je dupilumab byla podána žádost na paragraf 16. Žádost byla schválena. Léčba dupilumabem (Dupixent®) byla zahájena dle doporučeného dávkování. V den 0 byly podány dvě injekce s.c. (600 mg) a poté jedna injekce (300 mg) s.c. à 2 týdny. Pacient přišel na první kontrolu po měsíci a došlo k výraznému zlepšení projevů atopické dermatitidy (Obr. 5–8). EASI skóre bylo 5.0. Pacient je nyní v 5. měsíci v léčbě dupilumabem, efekt léčby nadále přetrvává a pacient ji dobře toleruje. Po 2 měsících léčby měl mírnou formou konjunktivitidy. Při vyšetření u oftalmologa byl doporučen Tobradex oph gtt a do dvou týdnů došlo ke zhojení. Další recidiva konjunktivitidy zatím nebyla zaznamenána, takže lze těžko posoudit, zda to bylo v souvislosti s podáváním dupilumabu.

Diskuze

Atopická dermatitida je chronické zánětlivé kožní onemocnění, které významně snižuje kvalitu života. Pacienty kromě objektivních projevů na kůži trápí silné svědění, které často vede až k psychickým potížím. Pokud pacient má jen lokalizovanou formu, většinou si vystačíme s lokální terapií, ale pokud se jedná o generalizovanou formu, je na místě systémová

Obr. 5–8. Výrazné zlepšení projevů atopické dermatitidy po 4 týdnech

léčba. Donedávna jediná on-label systémová terapie byla krátkodobá terapie cyklosporinem. Jako off-label lze podat systémové kortikosteroidy, azathioprin a methotrexát (4). Nově je ale schválen první biologický lék k léčbě atopické dermatitidy. Jedná se o účinnou látku dupilumab, kterou obsahuje lék s firemním názvem Dupixent®. Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka zaměřená proti podjednotce receptoru- α IL-4, čímž inhibuje signalizaci obou IL-4 a IL-13. IL-4 a IL-13 jsou klíčové cytokiny typu Th2, které hrají kritickou roli v patofyziologii alergických onemocnění, a tím pádem i v rozvoji atopické dermatitidy. (4, 5). Jeho účinnost a bezpečnost byl zkoušena v klinických studiích SOLO 1 a SOLO 2 (6). U pacientů léčených dupilumabem došlo ke zlepšení EASI skóre o 75 % oproti baselinu (EASI75) u 51 % oproti 15 % u placebo. Bezpečnostní profil byl také velmi příznivý, jen je třeba pacienty sledovat pro možné oční komplikace, protože byl hlášen vyšší počet konjunktivitid u pacientů s dupilu-

mabem oproti placebo. Náš pacient potvrzuje výsledky klinických studií. Efekt terapie nastoupil velmi rychle, již po 4 týdnech dosahoval EASI90. Léčbu snáší výborně a konjunktivitida, která se objevila, byla přechodná. Dupixent® zatím nemá stanovenou úhradou SÚKlem, a proto jedinou možností k jeho nasazení je žádost o paragraf 16, jinak by pacient musel léčbu sám uhradit.

Závěr

Atopická dermatitida a zejména její generalizovaná forma zůstává stále jednou z nejsložitějších kožních chorob stran terapie. Mnoholetý výzkum byl zaměřen zejména na léčbu psoriázy. Naštěstí trend se mění a nyní je ve fázi klinického zkoušení několik nových molekul na léčbu atopické dermatitidy, a to jak malých molekul, tak i biologických. Dupilumab je prvním biologikem schváleným na léčbu atopické dermatitidy a všichni doufáme, že splní naše očekávání a pomůže našim pacientům s generalizovanou formou.

LITERATURA

1. Nutten, S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66 Suppl 1: 8–16.
2. Štork J. *Dermatovenerologie*. 2. vyd. Praha: Galén, c2013: 162–165.
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 May; 32(5): 657–682.
4. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Jun; 32(6): 850–878.
5. Seegräber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 May; 11(5): 467–474.
6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15; 375(24): 2335–2348.